



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Mestrado Integrado em Medicina
Clínica Universitária de Medicina 2
(Director: Prof. Doutor Rui M.M. Victorino)

Trabalho final de Mestrado

Mieloma múltiplo, amiloidose e falência hepática aguda

Orientador: Dr.ª Patrícia Monteiro

Responsável da Unidade: Prof. Doutor Rui M.M. Victorino

Discente: Ana Catarina da Silva Alfaiate, N.º12846

Ano lectivo 2015/2016

Índice

Índice	2
Resumo	3
Introdução	4
Caso Clínico	6
Discussão	9
Bibliografia	13

Resumo

A associação entre mieloma múltiplo e amiloidose está claramente descrita, podendo o fígado ser um dos órgãos atingidos. Este envolvimento hepático é na maioria dos casos assintomático, podendo também manifestar-se como hepatomegália ou alteração das provas hepáticas. No entanto, o desenvolvimento de insuficiência hepática aguda em contexto de infiltração por amiloide AL associada a mieloma múltiplo é extremamente raro, tendo clara implicação prognóstica negativa, sendo mandatória uma atitude de alta suspeição diagnóstica.

Descrevemos um caso de MM associado a amiloidose AL, com desenvolvimento de falência hepática aguda, derivada do envolvimento hepático por substância amiloide. A propósito deste caso raro e particular faz-se uma revisão e comparação com os restantes casos descritos na literatura.

Abstract

There is a clear association between multiple myeloma and amyloidosis, and the liver may be one of the involved organs. This hepatic involvement is usually asymptomatic, but it can manifest as hepatomegaly or changes in liver tests. The development of acute liver failure due to hepatic infiltration by multiple myeloma associated amyloid AL is extremely rare. It has clear negative prognostic implications and mandates high clinical diagnostic suspicion.

We report a case of multiple myeloma associate with amyloidosis, in which acute liver failure develops due to massive liver involvement by amyloid substance. This rare and particular case report provides a starting point to a review and comparison with the remaining cases reported in the literature.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna da linhagem linfoplasmocitária, que se baseia na presença de um componente monoclonal e na infiltração tecidual por plasmócitos, associada a lesões orgânicas, mais comumente sob a forma de hipercalecemia, insuficiência renal (IR), anemia e lesões ósseas,¹ sendo em 1/3 dos doentes diagnosticado após a ocorrência de uma fractura patológica.²

O MM representa cerca de 1% de todas as neoplasias e corresponde a aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas, sendo a segunda mais frequente desta categoria, logo a seguir ao linfoma. A incidência anual é de aproximadamente 4/100.000, sendo os homens mais afetados do que as mulheres e tendo os negros uma incidência quase duas vezes superior aos caucasianos.^{3,11} A idade média na altura do diagnóstico é de 68 anos para os homens e 70 para as mulheres, sendo que apenas 15% dos casos se diagnosticam antes dos 50 anos.^{1,3} É a décima causa de morte por cancro.¹

Sabemos que no MM o envolvimento hepático, embora não sendo o mais frequente é, ainda assim, comum, apresentando-se maioritariamente com infiltração hepática por plasmócitos. Outras formas de acometimento hepático no MM, menos comuns, são a doença de deposição de cadeias leves, o plasmocitoma extra-medular e a infiltração por amiloide, sendo esta última alvo de discussão adicional ao longo deste trabalho.¹¹

O termo amiloide foi utilizado inicialmente por Schleiden e posteriormente por Virchow, em meados do século XIX, para descrever os depósitos de iodo encontrados no fígado em autópsias.⁵

Não obstante algumas semelhanças com outras doenças de plasmócitos, a amiloidose é uma entidade clínica bem definida, com um fenótipo particular.⁶ Consiste em agregados de fibrilas de várias proteínas, nomeadamente de cadeias leves kappa ou lambda, na amiloidose primária (AL), ou de proteína A, na amiloidose secundária (AA).⁷ Estas proteínas, em lugar da conformação alfa-helicoidal da maioria das proteínas, adoptam uma conformação beta, sendo assim insolúveis, depositando-se nos tecidos e interferindo com a função dos vários órgãos,⁸ com tropismo especial pelo rim, coração, baço, pulmão, tracto gastro intestinal, pele, nervos periféricos e fígado.⁶ Os depósitos de amilóide vão progressivamente comprimindo e alterando os tecidos normais, levando a disfunção de órgão e a uma grande variedade de síndromes clínicas, alguns dos quais com graves consequências fisiopatológicas.^{9,10}

O envolvimento hepático por amiloidose é na maioria dos casos assintomático ou manifesta-se de forma não infrequente por hepatomegalia ou padrão colestático. No entanto, a progressão para falência hepática aguda decorrente deste envolvimento é uma situação rara.¹⁰

Um diagnóstico simultâneo de AL é feito na apresentação ou durante o curso do MM em cerca de 10-15% dos pacientes.^{11,6} Estas duas entidades partilham muitos aspetos clínicos tais como a produção de plasmócitos e de imunoglobulinas monoclonais.⁶ Embora tenham em comum os eventos patogénicos iniciais, AL é uma entidade molecular distinta do MM, sendo que mesmo os efeitos tóxicos e disfunção de órgão causados pela deposição de imunoglobulinas diferem em gravidade, apresentação clínica e prognóstico dos causados pela deposição de cadeias leves na amiloidose.⁶

Este trabalho visa apresentação de um caso de MM associado a amiloidose AL, cuja particularidade consiste na manifestação hepática invulgar da amiloidose sob a forma de insuficiência hepática. A propósito deste caso raro faz-se uma revisão e comparação com os restantes casos descritos na literatura.

Caso Clínico

Mulher de 68 anos, com diagnóstico de mieloma múltiplo em Abril de 2014, em contexto de fractura patológica ao nível de D12 (Gamapatia monoclonal IgGKappa; mielograma com 58% de plasmócitos e proplasmócitos; aneuploidia 5, 9 e 15), sob quimioterapia com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona (segundo ciclo 1,5 mês antes do internamento). Reactivação CMV pós início QT – carga viral: negativa →1280 cópias/ml; sob terapêutica com aciclovir.

Antecedentes pessoais adicionais de diabetes mellitus tipo II, hipertrigliceridémia, hiperuricemia e síndrome depressivo.

Medicada cronicamente com metformina, acarbose, bezafibrato, alopurinol, pantoprazol, mirtazapina, citalopram, flurazepam, brupernorfina e fentanilo em SOS. Sem história de consumo alcoólico.

Internada no Serviço de Medicina 2 do Hospital de Santa Maria por quadro com duas semanas de evolução de edema dos membros inferiores, ao qual se associou anorexia e vômitos pós-prandiais e biliosos. Negava febre, sudorese, edema peri-orbitário ou peri-labial, alterações do trânsito intestinal, dor abdominal, disúria, poliaquiúria, hematúria, lesões cutâneas, cefaleias, fotofobia, alterações do tônus, da força muscular ou da sensibilidade.

No exame objectivo a doente encontrava-se vigil e orientada, com mucosas descoradas e desidratadas, anictérica, apirética, hemodinamicamente estável, eupneica, sem ingurgitamento jugular, sem sinais de discrasia hemorrágica, sem adenomegalias palpáveis; auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações relevantes; ruídos hidroaéreos de frequência e timbre normais, abdómen não timpanizado, globoso, mole e depressível, indolor à palpação superficial e profunda, fígado de consistência elástica, indolor, com maior eixo hepático de aproximadamente 11 cm; edema dos membros inferiores Godet +++ até ao joelho bilateralmente, sem sinais de trombose venosa profunda.

Analiticamente apresentava alteração das provas hepáticas, com colestase bioquímica (GGT: 1492 U/L; FA: 2154 U/L, bilirrubina total 0.9 mg/dL), transaminases sem alterações significativas (AST 22 U/L; ALT 55 U/L), consumo de fibrinogénio (100 mg/dL), prolongamento do INR (3.79), défice de factor V (45%), hipoalbuminémia (1.3 g/L), elevação de LDH (768 U/L), lesão renal aguda (ureia: 67 mg/dL; creatinina: 1,8 mg/dL) e proteinúria ++++ no sedimento urinário.

Ecografia abdominal e renal a mostrar fígado de dimensões dentro dos limites da normalidade, de contornos regulares, com alguns focos milimétricos compatíveis com calcificações a nível hepático; a nível renal destaca-se aumento da ecogenicidade do parênquima bilateralmente, estando mantida a diferenciação parênquimo-sinusal.

Perante o quadro clínico e laboratorial foram colocadas as seguintes hipóteses diagnósticas: disfunção hepática de causa infecciosa, por envolvimento secundário pelo mieloma múltiplo, não sendo possível excluir hepatotoxicidade medicamentosa ainda que a relação temporal entre a toma dos fármacos e o início de sintomas tornasse esta hipótese pouco provável;

hipoalbuminemia, associada a disfunção hepática e/ou perdas renais; proteinúria, em relação com possível nefropatia em doente diabética ou por envolvimento secundário pelo mieloma múltiplo; lesão renal aguda, de etiologia pré-renal (contexto de vômitos e desidratação) ou etiologia renal (envolvimento por mieloma múltiplo).

Foram suspensos todos os fármacos com potencial hepatotoxicidade e instituída hidratação IV, terapêutica de suplementação com albumina IV, Vitamina K, esquema de plasma fresco congelado e fibrinogênio.

No decorrer do internamento verificou-se instalação progressiva de icterícia, encefalopatia hepática (com flapping, lentificação do discurso e obnubilação) e hepatomegalia.

Analiticamente com manutenção de GGT e FA em níveis persistentemente elevados, aumento progressivo de bilirrubina total e transaminases com valores normais (gráfico 1). Regista-se ainda persistência de hipoalbuminemia apesar de suplementação de albumina EV, normalização da função renal mas evidência de proteinúria 6,8g/24h, normalização de alterações da coagulação após suplementação inicial com vitamina K e na dependência de esquema continuado de plasma fresco congelado e fibrinogênio.

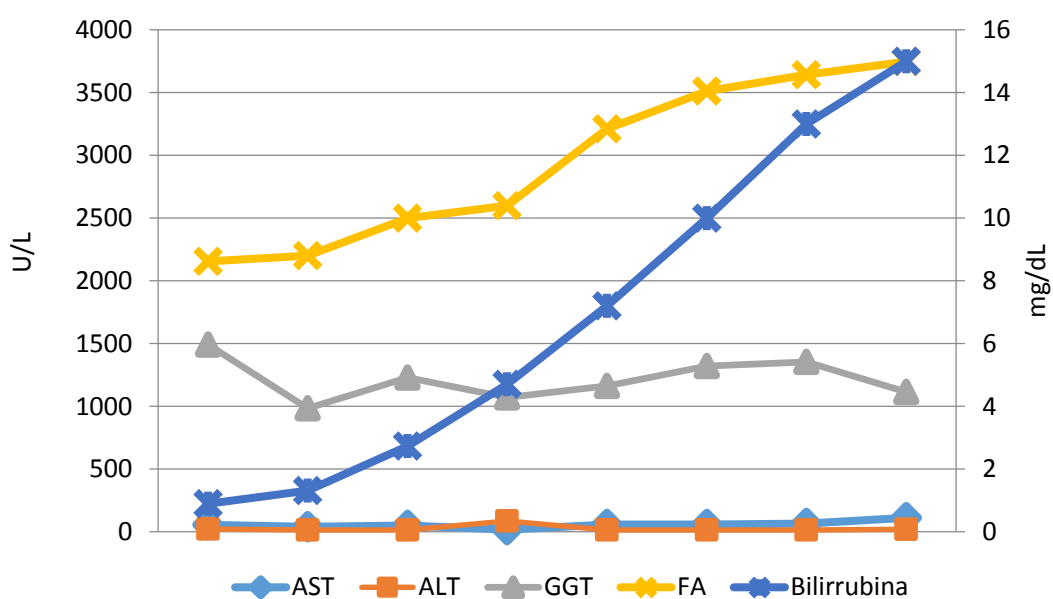


Gráfico 1 – Evolução das provas hepáticas em internamento

As serologias dos vírus hepatotóxicos foram negativas, sendo a virémia CMV sobreponível à prévia (1016,5 cópias/mL). Os autoanticorpos foram também negativos. A biopsia da gordura abdominal foi negativa para substância amiloide.

De acordo com a evolução clínica e face à gravidade do envolvimento hepático, cuja causa não estava identificada, realizou-se biópsia hepática, na qual se reconheceu infiltração massiva de material amorfo, homogêneo, eosinofílico, extra-celular, no espaço de Disse, provocando acentuada atrofia das trabéculas hepáticas; positivo na coloração de vermelho do Congo e digerido na presença de permanganato de potássio; estudo IHQ positivo para cadeias leves Kappa, negativo para cadeias leves Lambda e amilóide AA. Reconheceu-se ainda colestase hepatocelular focal, esteatose moderada e ligeiro infiltrado inflamatório.

Estabeleceu-se assim o diagnóstico de amiloidose AL em contexto de mieloma múltiplo, condicionando um quadro de hepatite colestática com progressão para insuficiência hepática. Postula-se a existência de proteinúria nefrótica em provável contexto de infiltração renal por amiloide, não confirmada histologicamente.

Apesar da terapêutica instituída, verificou-se agravamento da encefalopatia, progredindo para coma e disfunção multi-orgânica secundária a falência hepática aguda, culminando em óbito.

Discussão

O presente trabalho descreve o caso de uma doente com diagnóstico já conhecido de MM, que desenvolve um quadro de falência hepática aguda, derivada do envolvimento hepático por substância amiloide.

Actualmente, segundo os critérios do International Myeloma Working Group, o MM é definido como a presença de proteína M no soro ou na urina, plasmocitose medular e comprometimento de órgãos-alvo.¹²

Dada a infiltração da medula óssea (MO), uma das alterações laboratoriais mais comuns no MM será a anemia - na apresentação, 40-72% dos doentes apresentam uma concentração de hemoglobina <12d/dL,² tal como no caso da nossa doente. Infiltração óssea e fracturas patológicas são frequentes, exactamente como no caso apresentado, em que uma fractura patológica ao nível de D12 motivou a investigação e diagnóstico de MM. Outro dos órgãos mais comumente afectado no MM é o rim. Os factores que contribuem para a lesão renal incluem a hipercalcémia, proteinúria de cadeias leves livres, desidratação, hiperuricemia e fármacos nefrotóxicos.¹³ Dentro das causas menos comuns de IR no MM temos a amiloidose (5%)¹³, pensada como causa de envolvimento renal na nossa doente, que apresentava proteinúria nefrótica, lesão renal e hipoalbuminemia, embora sem confirmação histológica.

Outro dos órgãos potencialmente envolvidos no MM é o fígado. O envolvimento hepático no MM pode ocorrer sob várias formas, nomeadamente sob a forma de plasmocitoma extra-medular, padrão de infiltração difuso, doença de deposição de cadeias leves e, conforme exposto no caso clínico, sob a forma de amiloidose. É sugerido atingimento hepático em cerca de 30% dos casos, sendo menos comum do que em outras neoplasias hematológicas: 80-100% em leucemias mieloides crónicas e doenças mieloproliferativas; 60-70% em leucemias agudas; 50-60% em linfomas não-Hodgking.¹⁴ No entanto, pensa-se que possa ser mais frequente do que esperado tendo em conta a clínica - Thomas et al¹¹ analisaram autópsias de 64 doentes com MM, concluindo que apenas 9% tinham um fígado completamente normal do ponto de vista histológico. O envolvimento hepático no MM é tipicamente assintomático, podendo no entanto desencadear manifestações clínicas, habitualmente sob a forma de hepatomegalia, icterícia e/ou ascite, sendo estas manifestações raras.¹¹ Mais raro ainda é a tradução clínica deste envolvimento hepático como manifestação preponderante nos doentes com MM,¹⁵ tal como sucede no caso clínico descrito, em que uma doente com MM desenvolve um quadro clínico dominado por uma falência hepática aguda (FHA), com exclusão de etiologias alternativas (nomeadamente infecciosa, autoimune e tóxica) e confirmação histológica de causalidade atribuível a infiltração maciça por substância amiloide.

A amiloidose é uma patologia heterogénea em que se verifica a deposição de proteínas fibrilares em vários órgãos.⁵ Divide-se em dois tipos principais: amiloidose primária (AL) e amiloidose associada a doenças crónicas (AA). O primeiro ocorre em particular em discrasias de plasmócitos ou linfócitos B ou em gamopatias monoclonais, das quais o MM é o protótipo. O segundo, como o nome indica, ocorre no seio de uma doença crónica de base, como, por exemplo, tuberculose, artrite reumatoide, febre mediterrânica familiar, osteomielite, cirrose biliar primária, doença de Crohn ou outras neoplasias.^{9, 15, 10}

A forma mais comum de amiloidose nos países ocidentais é a AL que resulta da acumulação e deposição nos órgãos de cadeias leves de imunoglobulinas mais comumente do tipo lambda, ou, raramente, de fragmentos de cadeias pesadas.⁶

Num estudo realizado, que incluía pacientes com AL e AA, apenas um quarto dos pacientes tinham envolvimento de um único órgão na apresentação; os restantes pacientes tinham envolvimento de 2 órgãos (36%) ou de três ou mais (39%).¹⁶ Os órgãos mais comumente envolvidos seriam os rins (46%) e o coração (30%). O fígado (9%) e o tracto gastro intestinal (7%) são menos comumente envolvidos.¹⁶

A amiloidose é particularmente difícil de diagnosticar, porque os seus sintomas mimetizam os de patologias mais comuns.⁸ O seu diagnóstico obriga a uma avaliação clínica cuidadosa e é estabelecido por biópsia tecidual onde se verificam depósitos extra-celulares de proteínas autólogas que produzem uma birrefringência verde maçã característica, quando observados sob luz polarizada, após coloração com vermelho do Congo.^{10,16} Biópsia de MO em conjunto com biópsia de gordura abdominal subcutânea identificam depósitos de AL-amiloidose em 85% dos pacientes com amiloidose.⁸ Se estas biópsias forem negativas, há ainda uma possibilidade de 15% do doente ter amiloidose, devendo ser realizada biópsia de órgão específico,⁸ como vimos no caso clínico, em que após uma biópsia de gordura abdominal negativa, a biópsia hepática foi positiva para infiltração amiloide.

As apresentações clínicas mais comuns de amiloidose AL incluem: síndrome nefrótica, cardiomiopatia restritiva, neuropatia periférica e hepatomegalia, com elevação da enzimologia hepática. O envolvimento hepático clinicamente significativo na amiloidose é raro.⁷ A sua apresentação costuma ser normalmente sub-clínica ou com moderada elevação das enzimas hepáticas.⁷ Hepatomegalia e colestase sem alterações significativas na imagiologia hepática serão também encontrados,¹⁴ com pouca relevância clínica, já que nos casos de amiloidose com envolvimento hepático, a deterioração da função hepática não costuma ser significativa.¹⁷ Por outro lado, nem sempre a amiloidose no MM se apresenta com sintomas, sendo que cerca de 30% destes doentes têm depósitos de amiloide sub-clínicos.⁶ No entanto, a hipótese de amiloidose deve ser sempre posta em causa em pacientes com MM, nomeadamente nos que apresentem proteinúria na faixa nefrótica, cardiomiopatia infiltrativa, neuropatia autonómica, hepatomegalia ou sintomas de obstrução intestinal,⁶ já que se sabe que cerca de 15% dos doentes com MM desenvolvem amiloidose sintomática.

Como exemplo de como a infiltração amiloide tem um carácter predominantemente assintomático, Bhalis et al⁶, num estudo conduzido na universidade de Arkansas, verificaram que enquanto 12-15% dos pacientes estudados desenvolviam manifestações clínicas de amiloidose ao longo do curso da doença, mais de 30% dos pacientes com MM são detetados como tendo depósitos de amiloide sub-clínicos ao nível de gordura sub-cutânea, biópsias de MO ou em biópsias de outros órgãos vitais, tais como coração, rins ou no fígado.⁶ Pouco se sabe acerca do prognóstico e acompanhamento clínico destes pacientes com amiloidose sub-clínica.⁶ Muitas vezes sinais e sintomas do envolvimento de órgãos por amiloidose, tais como dispneia desproporcionalmente acentuada em relação ao grau de anemia, proteinúria com predominante albuminúria, neuropatia com disfunção autonómica, são erradamente considerados como diretamente relacionados com o MM e não é ponderada a hipótese de amiloidose.⁶ Do acima descrito depreende-se que a raridade do caso apresentado não se prende com a presença de amiloidose numa doente com MM, mas sim com o facto de esta ser sintomática, clinicamente dominante e causadora de FHA.

FHA é definida como o desenvolvimento de encefalopatia em menos de quatro semanas após o aparecimento de icterícia, num paciente sem história de doença hepática crónica.¹⁹ O desenvolvimento de FHA por infiltração hepática por amiloide, como relatado no caso

descrito, é extremamente incomum. Num artigo de revisão referente a todas as admissões com FHA num centro de cuidados intensivos hepáticos, apenas 0.44% dos casos eram atribuíveis a patologias infiltrativas.¹⁹

Da revisão bibliográfica realizada identificam-se apenas sete casos de AL em contexto de MM com evolução para FHA, sendo a primeira descrição feita por Yamamoto et al¹⁷ em 1995 e a última de Parikh et al⁹ em 2014. Apresenta-se de seguida uma súmula dos aspectos mais relevantes dos casos reportados.

A idade de diagnóstico variou entre os 42 e os 79 anos, sendo mais frequente no sexo feminino. Não se verificou uma distribuição geográfica preferencial. Na maioria dos casos reportados, tal como no caso da nossa doente, o MM diagnosticado era IgG kappa, com apenas um caso de MM IgA lambda, ainda que esteja descrita uma prevalência cerca de duas vezes superior do subtipo lambda na globalidade dos doentes com amiloidose AL. Tendo em conta o reduzido número de casos, este achado poderá ser fortuito ou, pelo contrário, poderá ser uma particularidade com significado patológico ainda desconhecido.

Nos casos publicados apenas uma doente, há semelhança da nossa, tinha já diagnóstico prévio de MM e desenvolve alterações hepáticas que conduzem ao diagnóstico de amiloidose. Curiosamente nos restantes foi na sequência de quadros colestáticos que se estabeleceu o diagnóstico inaugural de mieloma múltiplo e amiloidose hepática associada, chamando a atenção para a possibilidade da gravidade da amiloidose poder ser independente do estadió do MM e do facto deste estar ou não activo.

Em todos, serologias de patologias infecciosas com potencial envolvimento hepático, hábitos tóxicos e patologias auto-imunes foram excluídos como possíveis causadores de lesão hepática. A hipótese de toxicidade medicamentosa foi afastada de forma definitiva em todos os casos excepto numa doente que se encontrava sob quimioterapia activa com potencial hepatotóxico. Também no caso da nossa doente foram afastadas etiologias alternativas de lesão hepática, tornando premente a realização de biópsia hepática.

Em todos os casos descritos, à semelhança do caso aqui reportado, deparamo-nos com MM com envolvimento hepático massivo por substância amiloide, confirmado por biópsia, com progressão, segundo um padrão colestático, para falência hepática aguda e morte. Ao longo da discussão percebemos que a amiloidose é relativamente comum no MM, surgindo concomitantemente em 15% dos casos de MM de forma sintomática e em 30% de forma assintomática. O que não é de todo comum é um envolvimento preponderantemente hepático, sintomático (em deterimento do padrão habitual de envolvimento hepático assintomático) e especialmente com rápida progressão para FHA e morte. A principal causa de morte em doentes com amiloidose, associada a MM ou secundária, é a falência cardíaca congestiva,¹⁰ sendo a FHA um achado muito raro. Curiosamente em nenhum dos casos reportados se verificou compromisso da função cardíaca atribuível a infiltração amiloide.

A apresentação clínica dos doentes foi maioritariamente inespecífica, com hepatomegália presente em apenas dois casos. Uma alteração transversal a todos os casos (incluindo o por

nós descrito) foi a colestase crescente sem alteração significativa das transaminases, em provável relação com a extensa invasão e substituição do parênquima por amiloide. Elevações isoladas ou preponderantes da fosfatase alcalina são frequentes em contexto de amiloidose hepática associada ou não a MM mas são raros os casos de colestase grave a evoluir para FHA. Estudos realizados em doentes com amiloidose mostram que a elevação da bilirrubina é usualmente um achado pré-terminal e, conseqüentemente, a icterícia é considerada como um evento pré-terminal.^{22,23} Segundo alguns autores, o tempo médio de sobrevida dos pacientes após o desenvolvimento de icterícia é de 3 meses,²⁴ aspecto corroborado pelos casos aqui revistos, em que a sobrevida oscilou entre 2 semanas e 4 meses.

Da análise dos casos descritos de AL em contexto de MM com evolução para FHA identificamos alguns aspectos particulares, como a evolução segundo um padrão colestático e a maior prevalência de MM de cadeias kappa mas apenas a descrição de um maior número de casos permitirá avaliar se são achados fortuitos ou revestidos de uma relevância ainda desconhecida.

Em conclusão, a FHA causada por infiltração hepática de amiloide é uma manifestação hepática muito rara da amiloidose AL associada ao mieloma múltiplo, constituindo um desafio diagnóstico. Dadas as implicações prognósticas será importante avaliar de forma mais sistemática a hipótese de amiloidose hepática em doentes com MM e alterações hepáticas, permitindo identificar eventuais casos subdiagnosticados e possibilitar um avanço na investigação de opções terapêuticas para estes doentes.²¹

Bibliografía

1. Borja JN, Bravo RC, Morales RE. "Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos." *Rev Med*. 2014;2(18).
2. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):553-568. doi:10.1016/j.beha.2005.01.008.
3. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M, Carus CG. Multiple myeloma. 2015;385. doi:10.1016/S0140-6736(14)60493-1.
4. What Are the Key Statistics About Multiple Myeloma? 2015.
5. Rambaran RN, Serpell LC. Amyloid fibrils Abnormal protein assembly. 2008;2(3):112-117.
6. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(1):7-15.
7. Mona, AL-Saedi et al. Liver Amyloidosis Complicated with Liver Failure: A Case Report and Review of the Literature. *J Gastrointest Dig Syst*. 2012. doi:10.4172/2161-069X.S3-002.
8. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2014;89(12):1132-1140. doi:10.1002/ajh.00041.
9. Parikh R, Tsai CS. Amyloidosis presenting as acute liver failure: a case report. *Intern Med Insid*. 2014;2(1):3-6. doi:10.7243/2052-6954-2-5.
10. Shin YM. Hepatic amyloidosis. *Korean J Hepatol*. 2011;17(1):80-83. doi:10.3350/kjhep.2011.17.1.80.
11. Bhandari MS, Mazumder A, Vesole DH. Liver Involvement in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2007;7(8):538-540.
12. International T, Working M. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies , multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-757.
13. Rodríguez LGR, Rivera-keeling C. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología Clínica and laboratory characterization of multiple myeloma at the Institute of Hematology and Immunology. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2013;29(4):382-397.

14. Joseph, Moby and TJC. "Amyloidosis and subacute liver failure." *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(3):208-211.
15. Köklü S, Odemiş B, Cengiz C, Yüksel O, Uskudar O, Turhan N. Fulminant hepatic failure due to secondary amyloidosis. *Dig Liver Dis*. 2006;38(3):208-210. doi:10.1016/j.dld.2005.05.014.
16. Hung HH, Huang DF, Tzeng CH, et al. Systemic Amyloidosis Manifesting as a Rare Cause of Hepatic Failure. *J Chinese Med Assoc*. 2010;73(3):161-165. doi:10.1016/S1726-4901(10)70032-0.
17. Tetsuo Yamamoto, Naoto Maeda, Hironaka Kawasaki. Hepatic failure in a case of multiple myeloma-associated amyloidosis (K-AL). 1995:393-397.
18. F MB, Armas-merino R, S CF, Parrochia E, Carlos B, Wolff F. Insuficiencia hepática aguda en amiloidosis hepática asociada a mieloma múltiple: Caso clínico. *Rev Med Chil*. 2003;131(11):1301-1304.
19. Cross TJS, Wendon J a, Quaglia A, Salisbury JR, Heneghan M a, Harrison PM. Myeloma associated amyloidosis presenting as subacute liver failure. *Postgrad Med J*. 2006;82(969):e13. doi:10.1136/pgmj.2006.044883.
20. Okabe M. Hepatic failure due to myeloma-associated amyloidosis. 1998:926-927.
21. Ales NC, Daniels JT, Frizell ER, Koff JM, Kaplan KJ, Wortmann GW. Multiple Myeloma – Associated Amyloidosis Manifesting as Fulminant Hepatic Failure. *South Med JOURNAL-BIRMINGHAM ALABAMA*-. 2001;94(10):1036-1038.
22. Polanski LT, Markar SR, Satyadas T, Praseedom R, Shaw A. Primary amyloidosis presenting as cholestatic jaundice. *Case Reports*. 2010;2010(may19 1):bcr0620091974-bcr0620091974.
23. Queiroga, Verônica Melo Benevides et al. Insuficiência Hepática Grave Associada à Amiloidose Hepática: Relato de Caso. *GED gastroenterol endosc dig*. 2012;31(1):29-33.
24. Rockey DC. Striking cholestatic liver disease: a distinct manifestation of advanced primary amyloidosis. *South Med J*. 1999;92(2):236-241.
25. Yellapu RK, Yellapu K, Gour C. Hepatic amyloidosis presenting as intrahepatic cholestasis and portal hypertension: Case series and review of literature. *Arab J Gastroenterol*. 2010;11(3):167-170.